

УТВЕРЖДАЮ

Директор
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
И. Е. Хатьков



«21» декабря 2021 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы» о научно-практической ценности диссертационной работы Азгалдян Александры Викторовны на тему «Клинико-лабораторная характеристика и особенности эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. - Внутренние болезни.

Актуальность темы выполненной работы

Диссертация Азгалдян А.В «Клинико-лабораторная характеристика и особенности эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника» посвящена чрезвычайно актуальной для современной терапии, гастроэнтерологии и колопроктологии проблеме поиска новых неинвазивных маркеров диагностики, дифференциальной диагностики, мониторинга и прогнозирования течения воспалительных заболеваний кишечника. В настоящее время мы являемся свидетелями ожидаемого «эпидемиологического взрыва» заболеваемости ВЗК в Восточной Европе, Азии и в России. Причем эта достаточно сложная для диагностики и лечения, часто тяжелая системная патология поражает преимущественно молодых людей, негативно влияет на качество жизни, работоспособность, психо-эмоциональное состояние и фертильность. Современная стратегия лечения ВЗК требует точной и ранней нозологической диагностики до развития осложнений, определения прогноза заболевания, а также доступных для частого применения, информативных и безопасных методов мониторинга. Неясность этиологии, отсутствие «золотого стандарта» диагностики, частая клиническая мимикрия нозологических форм ВЗК, неполная корреляция между данными разных способов оценки активности воспаления и весьма ограниченный перечень этих способов, сложность, высокая стоимость и небезопасность эндоскопических методов исследования и целый ряд других

обстоятельств создает массу проблем при ведении этой группы пациентов. Клиническая практика настоятельно требует разработки и внедрения новых достоверных, неинвазивных, быстрых, доступных методов диагностики, дифференциальной диагностики, мониторинга и прогнозирования течения ВЗК для своевременного выбора оптимального способа лечения и наилучшего достижения его целей. Поэтому, работа Александры Викторовны Азгалдян, посвященная поиску и обоснованию применения таких новых диагностических и прогностических методов, актуальна, своевременна и может иметь существенное как теоретическое, так и практическое значение.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа посвящена изучению взаимосвязи клинических и лабораторных проявлений воспалительных заболеваний кишечника и морфо-функциональных особенностей эритроцитов пациентов с ВЗК с целью использования вязко-упругих и электрических параметров эритроцитов в качестве неинвазивных диагностических и прогностических маркеров. Исследование проведено в соответствии с государственным заданием по фундаментальным и поисковым научным исследованиям в рамках тематики и плана НИР Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Новизна исследования и полученных результатов

Диссертация характеризуется несомненной научной новизной.

Автором получены научные данные, которые расширяют и углубляют имеющиеся представления о существенных изменениях красного ростка крови у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника.

Впервые проведена комплексная оценка большого перечня морфофункциональных свойств эритроцитов с помощью метода диэлектрофореза у этой группы пациентов в сравнении с практически здоровыми людьми и проанализированы взаимосвязи параметров эритроцитов с клиническими и лабораторными проявлениями ВЗК. В результате продемонстрировано существенное отличие формы, размеров, вязко-упругих свойств и электрических параметров эритроцитов у пациентов ВЗК от соответствующих показателей в группе контроля, а также большая склонность эритроцитов к деструкции и агрегации и меньшая их деформабельность при патологии кишечника.

Впервые в стране продемонстрировано, что электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов имеют особенности, ассоциированные с нозологической формой ВЗК. При этом более грубые нарушения свойств эритроцитов отмечены при болезни Крона по сравнению с группой больных язвенным колитом, что объясняется более тесной корреляцией измененных

свойств эритроцитов с лабораторными воспалительными маркерами и преобладанием анемии хронического воспаления в группе пациентов с болезнью Крона. Эритроциты больных с неклассифицируемым колитом по ряду параметров занимают промежуточное положение между соответствующими показателями у пациентов с язвенным колитом и болезнью Крона, а по некоторым параметрам приближаются к показателям пациентов с болезнью Крона.

Впервые показаны существенные различия морфо-функциональных свойств клеток красной крови у пациентов с ВЗК в зависимости от степени активности заболевания, что позволило предложить новый способ определения активности ВЗК, основанный на комплексном использовании 8 наиболее значимых вязкоупругих параметров эритроцитов и уровня фекального кальпротектина, превышающий диагностические возможности изолированного их применения.

Впервые в России предложены новые специфические маркеры дифференциальной диагностики и созданы диагностические панели, включающие электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, позволяющие с высокой диагностической точностью различать пациентов с разными стадиями ВЗК, а также отличать пациентов с ВЗК в стадии ремиссии и обострения от здоровых лиц.

Впервые в России с помощью современных статистических методов определен перечень вязкоупругих и электрических параметров эритроцитов, претендующих на роль предикторов обострения ВЗК, и продемонстрирована их предсказательная способность в процессе динамического наблюдения за группой пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации результатов

В результате проведенного исследования установлено, что метод диэлектрофореза в переменном электрическом поле позволяет выявить недоступные стандартным лабораторным методам существенные и разнообразные изменения морфо-функциональных свойств клеток красной крови у больных ВЗК, ассоциированные с нозологической формой, клинической и лабораторной активностью кишечного воспаления и преобладающим патогенетическим вариантом анемии.

Предложенные автором дифференциально-диагностические панели параметров эритроцитов для различения нозологических вариантов и стадии (степени активности) ВЗК и продемонстрированная на клинических примерах их способность установить статус заболевания в неясных случаях могут существенно оптимизировать клиническую практику.

Особенно ценным представляется определение перечня электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов и степень их изменения, ассоциированных с риском обострения ВЗК через разные временные интервалы, что с высокой вероятностью позволит использовать этот набор показателей в качестве средства мониторинга и прогноза течения ВЗК.

Структура и содержание работы

Диссертация оформлена традиционно и содержит введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственного исследования, обсуждение результатов собственного исследования, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений, список литературы. Диссертационное исследование изложено на 222 страницах печатного текста. Текст иллюстрирован 16 таблицами и 17 рисунками. Список цитируемой литературы включает 282 источника, в том числе 18 российских и 264 иностранных. Работа написана профессиональным языком, стилистически грамотно, хотя читается нелегко из-за обилия и сложности терминов, характеризующих многообразные параметры эритроцитов, определяемые методом диэлектрофореза. Разделы диссертации взаимосвязаны между собой. Принципиальных замечаний по оформлению работы нет.

Автореферат отражает основные результаты диссертационной работы.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке научной концепции и дизайна исследования, постановке целей и задач. Автором проведено включение в исследование всех пациентов и лиц группы сравнения, их клинический осмотр и оценка данных дополнительных методов обследования, а также клинический анализ обследованной группы больных ВЗК по форме, характеру и тяжести течения заболевания, локализации и распространенности воспалительного процесса, эффективности базисной терапии.

Автором выполнена подготовка образцов для исследования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов. Автором создана база данных на основании протоколов, историй болезни и амбулаторных карт, проанализированы и интерпретированы полученные результаты. Кроме корректного использования стандартных методов статистического анализа при консультировании специалистов кафедры вычислительной техники Новосибирского государственного технического университета и Медицинского факультета Перельмана Университета Пенсильвании (США) автором выполнен сложный статистический анализ с применением нетривиальных современных методов, в том числе, методов машинного обучения, позволивших выявить электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов – потенциальные предикторы обострения ВЗК. В соавторстве написаны и опубликованы работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых полно отражены результаты научной работы по теме диссертации.

Рекомендации по дальнейшему использованию результатов и выводов, полученных в исследовании

Результаты диссертационной работы могут послужить основой для оптимизации подходов к дифференциальной диагностике нозологических форм и определения активности воспалительного процесса у пациентов с ВЗК. С учетом научной и практической значимости выполненного исследования, рекомендуется использовать его результаты в работе отделений и центров, оказывающих специализированную и высокотехнологичную помощь больным воспалительными заболеваниями кишечника, в частности, стационаров и амбулаторных подразделений гастроэнтерологического и колопроктологического профиля. Выводы и практические рекомендации должны способствовать широкому внедрению в клиническую практику нового неинвазивного, быстрого и нетрудоемкого метода мониторинга течения и прогноза ВЗК – исследования морфо-функциональных свойств эритроцитов с помощью диэлектрофореза.

На основании полученных в ходе диссертационного исследования результатов разработан «Способ диагностики активности воспалительных заболеваний кишечника на основе совокупности электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов и уровней фекального кальпротектина», позволяющий с высокой диагностической точностью определить стадию заболевания при ВЗК. Подана заявка на оформление патента, 26.03.2021 из ФИПС получен документ о приоритете заявки.

Результаты исследования должны найти свое место в образовательном процессе при первичной подготовке и повышении квалификации терапевтов, гастроэнтерологов и колопроктологов.

Печатные работы

По теме диссертации опубликовано 6 работ, в том числе 1 монография, 1 заявка на патент на изобретение, 3 статьи в центральных российских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. В том числе 2 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в базах Web of Science и Scopus. Опубликованные работы отражают основные результаты диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертация А.В. Азгалдян выполнена на высоком научно-методическом уровне. Дизайн исследования, объем и принципы отбора клинического материала отвечают требованиям надлежащей клинической практики и соответствуют целям и задачам исследования. Используются современные информативные методики исследования, в том числе инновационный высоко воспроизводимый запатентованный метод исследования морфофункциональных свойств эритроцитов с помощью диэлектрофореза в

переменном электрическом поле. Проведена адекватная статистическая обработка с применением стандартных и более сложных современных методов машинного обучения. Выдвигаемые научные положения и выводы аргументированы, сопоставлены с данными литературы и вытекают из результатов работы. Практические рекомендации обоснованы полученными данными исследования.

Таким образом, достоверность результатов диссертационной работы не вызывает сомнения.

Недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний, которые могли бы поставить под сомнение логику исследования или достоверность его результатов, нет. В то же время, следует подчеркнуть некоторую сложность восприятия текста диссертации из-за обилия специфических, довольно громоздких терминов, характеризующих многообразные исследованные морфо-функциональные свойства эритроцитов, что, впрочем, является следствием уникальной инновационной методики их определения. Заслуживает уважения способность автора максимально облегчить эти лингвистические проблемы.

Заключение

Таким образом, диссертация Азгалдян Александры Викторовны «Клинико-лабораторная характеристика и особенности эритроцитов при хронических воспалительных заболеваниях кишечника», выполненная под руководством доктора медицинских наук, доцента Кручининой Маргариты Витальевны и при консультировании кандидата медицинских наук, доцента Светловой Ирины Олеговны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение важной для науки о внутренних болезнях задачи по оценке взаимосвязи клинических и лабораторных проявлений воспалительных заболеваний кишечника с большим перечнем морфо-функциональных свойств эритроцитов с целью их использования для дифференциальной диагностики нозологических форм, определения стадии воспалительных заболеваний кишечника, мониторингования их течения и прогноза обострений. По своей актуальности, научной новизне, степени достоверности и практической значимости полученных результатов представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в редакциях Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. N 335, от 01.10.2018 N 1168), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.18. - Внутренние болезни.

Настоящий отзыв составлен заведующим отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗ города Москвы, доктором медицинских наук Князевым Олегом Владимировичем.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании отдела патологии кишечника
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ, протокол заседания № 2 от
01.12.2021.

Доктор медицинских наук (14.01.28),
Заведующий отделением лечения
воспалительных заболеваний кишечника
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ

Князев Олег Владимирович

Адрес организации: г. Москва, 111123, шоссе Энтузиастов, д. 86, стр.6
Тел. +7(495) 304-74-23, e-mail: info@mknc.ru
сайт: <https://www.mknc.ru/>

Подпись д.м.н. Князева Олега Владимировича заверяю

Ученый секретарь Ученого совета
ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,
кандидат медицинских наук



Косачева Т.А.